

---

# Validasi Sistem Skoring Rondinelli untuk Mendeteksi Komplikasi Infeksi Berat pada Pasien Leukemia Limfoblastik Akut L1 dengan Demam Neutropenia Selama Kemoterapi Fase Induksi

*Renno Hidayat, Djajadiman Gatot, Mulyadi M Djer*

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

**Latar belakang.** Anak dengan keganasan yang mendapatkan pengobatan kemoterapi sering mengalami episode demam neutropenia. Kondisi ini akan meningkatkan risiko infeksi yang berat akibat penurunan fungsi utama neutrofil sebagai pertahanan terhadap mikroorganisme asing. Rondinelli dkk telah mengusulkan suatu sistem skoring untuk memprediksikan terjadinya komplikasi infeksi berat pada pasien keganasan dengan demam neutropenia selama pemberian kemoterapi sehingga diperoleh tata laksana yang sesuai.

**Tujuan.** Mengetahui apakah sistem skoring Rondinelli dapat membantu mendeteksi risiko terjadinya komplikasi infeksi berat dengan LLA-L1 yang mengalami demam neutropenia selama pemberian kemoterapi fase induksi.

**Metode.** Penelitian uji diagnostik metode potong lintang retrospektif dengan membandingkan sistem skoring Rondinelli terhadap baku emas terjadinya komplikasi infeksi berat berupa kondisi septikemia disertai terdapatnya bakteremia pada kultur darah. Sampel diambil dari data sekunder berupa rekam medis pasien LLA-L1 yang menjalani rawat inap di bangsal Departemen IKA FKUI/RSCM mulai bulan Januari 2010 hingga bulan Agustus 2012. Subyek penelitian adalah pasien anak berusia 0 hingga 18 tahun dengan Leukemia limfoblastik akut L1 (LLA-L1) yang mengalami episode demam neutropenia yang pertama kali selama pemberian kemoterapi fase induksi.

**Hasil.** Penelitian dilakukan pada 30 subyek yang memenuhi kriteria inklusi. Insiden komplikasi infeksi berat saat episode demam neutropenia yang pertama kali pada pasien LLA-L1 selama pemberian kemoterapi fase induksi 30%. Sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif, rasio kemungkinan positif, dan rasio kemungkinan negatif skoring Rondinelli berturut-turut adalah 66,7%; 90,5%; 75%; 86,3%; 6,94; dan 0,36. Area di bawah kurva ROC pada penelitian ini 0,759.

**Kesimpulan.** Sistem skoring Rondinelli merupakan instrumen yang cukup baik untuk mendeteksi komplikasi infeksi berat pada anak dengan LLA-L1 yang mengalami demam neutropenia selama pemberian kemoterapi fase induksi. **Sari Pediatri** 2014;15(5):325-31.

**Kata kunci:** skoring Rondinelli, komplikasi infeksi berat, leukemia limfoblastik akut L1

---

## Alamat korespondensi:

Prof. Dr. Djajadiman Gatot, Sp.A(K), Divisi Hemato-Onkologi,  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. Jl. Salemba No.6, Jakarta  
10430. Telepon/Fax. (021) 3907742

Pasien anak dengan keganasan yang mendapatkan pengobatan kemoterapi sering mengalami episode demam neutropenia.<sup>1,2</sup> Penurunan jumlah neutrofil dalam sirkulasi darah merupakan komplikasi dari pemberian kemoterapi yang bersifat toksik terhadap sumsum tulang.<sup>5-7</sup> Kondisi ini akan meningkatkan risiko infeksi yang berat akibat penurunan fungsi utama neutrofil sebagai pertahanan terhadap mikroorganisme asing.<sup>8,9</sup> Manifestasi klinis infeksi pada anak dengan neutropenia seringkali menunjukkan gejala yang tidak khas dan demam dapat merupakan satu-satunya gejala yang menandakan adanya infeksi.<sup>10-14</sup>

Dalam kurun waktu tahun 2004, di ruang rawat inap bagian Ilmu Kesehatan Anak RSCM didapatkan 27 episode demam neutropenia yang dialami 21 dari 38 pasien anak dengan keganasan.<sup>15</sup> Insiden infeksi bakteri yang berat pada demam neutropenia berkisar antara 20%-55% yang ditandai dengan bakteremia dan kematian akibat infeksi. Angka kematian oleh infeksi Gram negatif akan meningkat 80% apabila tidak diberikan terapi antibiotik empiris dengan segera.<sup>1,13</sup>

Akhir-akhir ini diketahui bahwa tidak semua pasien dengan demam neutropenia mempunyai risiko yang sama untuk terjadinya morbiditas dan mortalitas yang bermakna akibat infeksi yang berat.<sup>16</sup> Antara 33%-50% pasien mempunyai risiko rendah untuk terjadinya komplikasi infeksi berat, sehingga pada pasien ini memungkinkan untuk dapat berobat jalan dengan pemberian antibiotik oral.<sup>2,17</sup>

Rondinelli dkk<sup>2</sup> telah melakukan studi untuk mengidentifikasi pasien anak dengan keganasan yang mengalami demam neutropenia dengan risiko rendah untuk terjadinya komplikasi infeksi berat menggunakan parameter klinis pada saat awal masuk rumah sakit. Faktor prediksi terjadinya komplikasi infeksi berat tersebut disusun dalam bentuk sistem skoring (Tabel 1) sehingga dapat diklasifikasikan menjadi risiko rendah, sedang, dan berat. Pasien dikatakan risiko rendah apabila total skor <5,5, risiko sedang apabila skor antara 5,5 sampai 9, sedangkan lebih dari 9 dikatakan risiko tinggi.<sup>2</sup>

*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) telah menyusun pedoman penggunaan antibiotik pada pasien keganasan dengan demam neutropenia dan menggolongkan pasien tersebut menjadi dua kategori, yaitu risiko rendah dan risiko tinggi terhadap komplikasi infeksi berat seperti tertera pada algoritma (Gambar 1).<sup>7</sup>

## Metode

Demam neutropenia adalah terdapatnya kenaikan suhu aksila  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  pada satu kali pengukuran atau  $>37,8^{\circ}\text{C}$  dalam 3 kali pengukuran terpisah yang diukur dalam jangka waktu 24 jam pada pasien neutropenia. Neutropenia terjadi apabila jumlah neutrofil batang dan segmen  $<500/\mu\text{l}$  atau  $<1000/\mu\text{l}$  yang diperkirakan akan menurun menjadi  $<500/\mu\text{l}$  dalam 72 hari ke depan.<sup>2-4</sup>

Penelitian uji diagnostik metode potong lintang retrospektif dengan membandingkan sistem skoring Rondinelli terhadap baku emas yaitu komplikasi infeksi berat berupa kondisi septikemia yang disertai bakteremia pada kultur darah. Penelitian dilakukan di Divisi Hematologi-Onkologi Departemen IKA FKUI/RSCM. Sampel diambil secara retrospektif dari data sekunder berupa rekam medis pasien LLA-L1 yang menjalani rawat inap mulai bulan Januari 2010 hingga bulan Agustus 2012. Populasi penelitian adalah semua anak dengan LLA-L1 yang mengalami episode demam neutropenia yang pertama kali selama kemoterapi fase induksi. Kriteria inklusi adalah pasien anak berusia 0-18 tahun dengan leukemia limfoblastik akut L1 (LLA-L1) yang mengalami episode demam neutropenia yang pertama kali selama pemberian kemoterapi fase induksi. Kriteria eksklusi adalah apabila rekam medis pasien tersebut tidak lengkap. Penelitian ini dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian FKUI/

Setiap sampel yang memenuhi kriteria penelitian dilakukan skoring untuk mendeteksi adanya komplikasi infeksi berat dan dilakukan pencatatan pemeriksaan penunjang adanya infeksi berat. Hasil skoring Rondinelli berupa skor antara 0-12 dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu risiko rendah dan risiko tinggi untuk terjadinya komplikasi infeksi berat. Apabila skor Rondinelli  $<5,5$  tergolong berisiko rendah dan skor Rondinelli  $\geq 5,5$  tergolong berisiko tinggi.

## Hasil

Diperoleh 52 subjek yang memenuhi kriteria inklusi, tetapi 12 subjek di eksklusi karena data rekam medis saat fase induksi tidak lengkap. Subjek laki-laki lebih banyak daripada perempuan dengan rasio 2:1. Median usia subjek adalah 4 tahun 11 bulan (1 tahun 9 bulan-17 tahun 1 bulan) dengan proporsi kelompok

usia  $\leq 5$  tahun hampir sama dengan kelompok usia  $>5$  tahun (Tabel 2).

Status gizi sebagian besar subjek [16/30 subjek (54%)] adalah gizi baik. Demam neutropenia paling banyak terjadi selama kemoterapi fase induksi minggu pertama [14/30 subjek (47%)]. Tidak ada subjek yang menggunakan akses vena sentral pada saat mengalami demam neutropenia. Fokus infeksi pada subjek sebagian besar [21/30 subjek (70%)] tidak jelas. Demam merupakan keluhan yang dialami oleh semua subjek. Dua puluh lima subjek (83%) datang dengan keluhan penyerta yang lebih dari satu.

Tanda vital subjek yang tercantum adalah tanda vital yang diukur pertama kali saat terjadi demam neutropenia di Poliklinik maupun di bangsal Departemen IKA RSCM. Pemeriksaan penunjang yang dianalisis adalah pemeriksaan yang berkaitan dengan infeksi. Analisis pemeriksaan ANC dilakukan pada 21 dari 30 (70%) subjek karena 9 subjek mempunyai hitung jenis yang sukar dievaluasi sehingga tidak dapat dilakukan analisis (Tabel 3).

Terdapat 4 subjek yang dilakukan pemeriksaan prokalsitonin, yaitu 2 dengan risiko tinggi dan 2 dengan risiko rendah terhadap komplikasi infeksi berat. Hasil biakan darah ditemukan positif pada 9 dari 30 subjek yang dilakukan pemeriksaan biakan darah. Hasil biakan terbanyak [6/9 subjek (67%)] adalah bakteri Gram positif (Tabel 4).

Insiden subjek yang mengalami komplikasi infeksi berat sebesar 30%. Skor Rondinelli  $\geq 5,5$  untuk mendeteksi risiko terjadinya infeksi berat pada leukemia limfoblastik akut L1 yang mengalami demam neutropenia selama pemberian kemoterapi fase induksi

Tabel 1. Sistem skoring untuk mendeteksi komplikasi infeksi berat<sup>2</sup>

Karakteristik pasien	Skor
Usia $\leq 5$ tahun	1
Usia $>5$ tahun	0
Kateter vena sentral	2
Tanpa kateter vena sentral	0
Fokus infeksi	4,5
Tanpa fokus infeksi	0
Demam $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	1
Demam $<38,5^{\circ}\text{C}$	0
Hemoglobin $\leq 7$ g/dL	1
Hemoglobin $>7$ g/dL	0
ISPA atas	2,5
Tanpa ISPA atas	0

memiliki sensitivitas 66,7%; spesifisitas 90,5%; nilai duga positif (NDP) 75%; dan nilai duga negatif (NDN) 86,3%; dengan rasio kemungkinan positif (RK positif) 6,94 dan rasio kemungkinan negatif (RK negatif) 0,36 (Tabel 5).

Kurva *receiver operating characteristic* (ROC) skoring demam neutropenia Rondinelli tertera pada Gambar 1 dan kurva titik potong antara sensitivitas dan spesifisitas skoring demam neutropenia Rondinelli

Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian (n=30)

Karakteristik	Jumlah	%
Jenis kelamin		
Lelaki	20	67
Perempuan	10	33
Kelompok usia (tahun)		
$\leq 5$	17	57
$>5$	13	43
Status gizi		
Obesitas	1	3
Lebih	0	0
Baik	16	54
Kurang	12	40
Buruk	1	3
Fase induksi (minggu)		
1	14	47
2	13	43
3	3	10
4	0	0
5	0	0
6	0	0
Fokus infeksi		
Diketahui	9	30
Tidak jelas	21	70
Kateter vena sentral		
Ya	0	0
Tidak	30	100
Keluhan penyerta		
Demam	30	100
Pucat	14	47
Mual-muntah	4	13
Batuk-pilek	9	30
Ulkus oral	3	10
Nyeri perut	4	13
Nyeri sendi	0	0
Sesak nafas	2	7
Diare	6	20

Tabel 3. Pemeriksaan klinis dan laboratoris

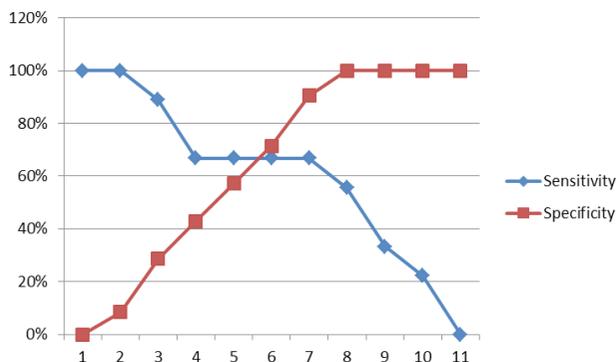
Karakteristik	Rerata (SB)/Median (rentang)
Suhu, (°C)	38,3 (37,9-39,8)
Frekuensi nadi, (kali/menit)	120 (96-180)
Frekuensi pernapasan, (kali/menit)	32 (SB 14)
Hemoglobin, (g/dL)	8,1 (2,7-12,7)
Leukosit, (/ $\mu$ l)	1.490 (220-6.990)
Trombosit, (/ $\mu$ l)	27.500 (0-36.0000)
<i>Absolute neutrophil count</i> , (/ $\mu$ l)	228 (18-940)
Prokalsitonin, (ng/ml)	0,8 (0,06-16,9)
Prokalsitonin pada risiko tinggi, (ng/ml)	8,97 (1,04-16,9)
Prokalsitonin pada risiko rendah, (ng/ml)	0,32 (0,06-0,59)

Tabel 4. Sebaran pola kuman pada hasil biakan darah (n=9)

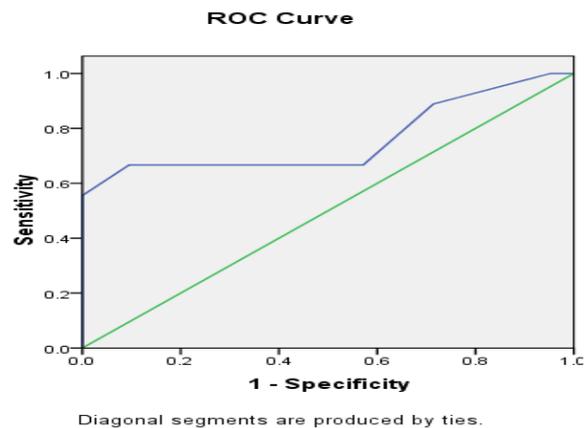
Jenis kuman	Jumlah	Total(Persentase)
<i>S. aureus</i>	3	34
<i>S. epidermidis</i>	2	22
<i>Streptococcus viridans</i>	1	11
<i>E. coli</i>	2	22
<i>Acinetobacter Sp.</i>	1	11

Tabel 5. Nilai diagnostik skoring demam neutropenia Rondinelli

Kategori skoring Rondinelli	Infeksi berat		
	Ya	Tidak	Total
Risiko tinggi (Skor $\geq$ 5,5)	Ya	6	8
	Tidak	3	22
	Total	9	30



Gambar 1. Kurva ROC untuk mendeteksi infeksi berat  
Catatan: Area di bawah kurva =0,759



Gambar 2. Kurva titik potong antara sensitivitas dan spesifisitas skoring demam neutropenia Rondinelli

tertera pada Gambar 2. Skor  $\geq 5,5$  dianggap sebagai titik potong yang paling baik untuk mendeteksi infeksi berat pada demam neutropenia selama kemoterapi pada fase induksi.

## **Pembahasan**

Penelitian ini dilakukan untuk menguji validitas sistem skoring demam neutropenia yang diusulkan oleh Rondinelli dkk<sup>2</sup> untuk mendeteksi terjadinya komplikasi infeksi berat pada pasien leukemia limfoblastik akut L1 (LLA-L1) yang mengalami demam neutropenia selama kemoterapi fase induksi. Rondinelli melakukan penelitian pada semua pasien keganasan baik keganasan hematologis maupun tumor padat, sedangkan penelitian kami dilakukan khusus pada pasien leukemia limfoblastik akut L1 (LLA-L1) dengan tujuan untuk menyamakan perlakuan terhadap pasien yaitu mendapat protokol kemoterapi yang sama.

Sebagian besar subjek dalam penelitian kami adalah laki-laki (67%). Proporsi sampel ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Afzal<sup>18</sup> dan Meir<sup>19</sup> yang menemukan bahwa pada penelitian mereka jumlah subjek lelaki adalah 60,7% dan 74%. Sejauh pengetahuan peneliti, saat ini belum terdapat data epidemiologi yang menyatakan insiden demam neutropenia cenderung lebih banyak pada jenis kelamin tertentu. Median usia subjek dalam penelitian adalah 4 tahun 11 bulan. Penelitian Afzal mendapatkan median usia subjek 5 tahun dan Meir 8 tahun 7 bulan. Hal tersebut karena adanya perbedaan kriteria inklusi pada masing-masing penelitian. Penelitian Afzal dilakukan pada pasien ALL kecuali ALL-L3 yang menjalani kemoterapi fase induksi dengan rentang usia 1 hingga 18 tahun. Meir meneliti semua pasien ALL yang mengalami episode demam neutropenia pada fase induksi dengan rentang usia antara 2 sampai 18 tahun, sedangkan penelitian kami hanya melibatkan pasien ALL-L1 berusia di bawah 18 tahun yang mengalami episode pertama demam neutropenia setelah kemoterapi fase induksi. Usia di bawah 5 tahun merupakan faktor komorbiditas yang memperburuk kondisi klinis pasien keganasan dengan demam neutropenia. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Rondinelli yang menyatakan bahwa anak yang berusia lebih muda dari 5 tahun saat masuk rumah sakit dengan demam neutropenia akan mempunyai risiko komplikasi infeksi

berat 2,2 kali lebih besar dari yang lebih tua.<sup>2,18,19</sup>

Malnutrisi banyak ditemukan pada anak dengan keganasan dan merupakan faktor utama yang berpengaruh terhadap rencana pengobatan lebih lanjut, besarnya komplikasi yang terjadi dan prognosis pada anak dengan keganasan. Status gizi subjek yang terbanyak pada penelitian kami adalah gizi baik. Hal tersebut karena subjek merupakan pasien yang baru terdiagnosis ALL dan angka kejadian malnutrisi paling banyak dijumpai pada keganasan periode lanjut.<sup>20</sup>

Sulviani dkk<sup>21</sup> menyatakan bahwa pemberian kemoterapi pada fase induksi merupakan faktor risiko terjadinya demam neutropenia. Demam neutropenia pada penelitian kami terjadi terbanyak pada minggu pertama dan minggu kedua fase induksi, yaitu 47% dan 43%. Hal tersebut karena kondisi neutropenia pada pasien sudah terjadi sebelum pemberian kemoterapi akibat infiltrasi sel kanker pada sumsum tulang yang diperberat dengan pemberian kemoterapi sehingga terjadi demam neutropenia.

Tujuh puluh persen subjek dalam penelitian kami mempunyai fokus infeksi yang tidak diketahui. Penelitian Meir dkk<sup>19</sup> juga melaporkan bahwa 61% subjek penelitiannya tidak mempunyai tanda dan gejala adanya infeksi. Rondinelli dkk<sup>2</sup> menyatakan dalam penelitiannya bahwa tidak terdapatnya fokus infeksi yang teridentifikasi pada saat awal terjadinya demam neutropenia merupakan faktor protektif terhadap komplikasi infeksi berat. Tidak terdapat subjek yang menggunakan akses vena sentral pada penelitian ini. Penggunaan akses vena sentral menyebabkan risiko terjadinya komplikasi infeksi berat 3,6 kali lebih tinggi daripada pasien yang tidak menggunakannya pada waktu terjadi demam neutropenia.

Demam merupakan manifestasi klinis yang dialami semua subjek pada penelitian kami dengan median 38,3°C (37,9-39,8°C), selanjutnya diikuti dengan keluhan pucat sebagai manifestasi klinis kedua yang sering ditemukan (47%). Hal tersebut seiring dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Mahmud dkk<sup>8</sup> yang melaporkan bahwa demam merupakan manifestasi klinis infeksi tersering ditemukan pada demam neutropenia yang memerlukan terapi antibiotik empiris segera setelah onset demam. Enam puluh persen subjek pada penelitian Mahmud mempunyai keluhan pucat sebagai manifestasi klinis kedua yang sering ditemukan di samping demam.

Pemeriksaan darah perifer lengkap merupakan pemeriksaan laboratorium yang selalu dikerjakan

pada saat onset demam neutropenia terjadi. Pada penelitian kami median hemoglobin adalah 8,1 g/dL (2,7-12,7 g/dL), median jumlah leukosit adalah 1.490/ $\mu$ l (220-6.990/ $\mu$ l) dan median jumlah trombosit adalah 27.500/ $\mu$ l (0-36.0000/ $\mu$ l). Pansitopenia pada pasien keganasan hematologis ini berkaitan dengan adanya keterlibatan sumsum tulang dan efek toksik dari kemoterapi yang diberikan pada subjek. Kadar hemoglobin  $\leq$ 7g/dL memberikan risiko 1,9 kali lebih besar untuk terjadinya komplikasi infeksi berat pada pasien demam neutropenia selama pemberian kemoterapi.<sup>2</sup>

Median pemeriksaan *absolute neutrophil count* (ANC) pada penelitian kami adalah 228/ $\mu$ l (18-940/ $\mu$ l). Penurunan ANC hingga <1000/ $\mu$ L akan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi dan risiko terjadinya infeksi ini berbanding terbalik dengan nilai ANC. Semakin kecil nilai ANC, maka semakin besar risiko terjadinya komplikasi infeksi.<sup>22</sup>

Hasil biakan darah ditemukan positif pada 9 dari 30 subjek (30%). Hasil biakan terbanyak (6 subjek) adalah bakteri Gram positif dengan 3 subjek di antaranya adalah *S. aureus*. Etiologi bakteremia tidak sama antara satu daerah dengan daerah yang lain, tergantung pola kuman setempat.<sup>9,10</sup> Hasil penelitian kami sesuai dengan penelitian Meir dkk<sup>19</sup> di Arab Saudi yang mendapatkan 37% subjeknya mempunyai kultur darah yang positif dengan bakteri terbanyak yaitu kokus Gram positif (54%) yang didominasi oleh *S. aureus*.

Skoring demam neutropenia Rondinelli bertujuan untuk mendeteksi kejadian infeksi berat yang terjadi pada episode demam neutropenia pertama kali selama pemberian kemoterapi melalui variabel gejala klinis dan laboratoris. Dalam skoring ini digunakan episode demam neutropenia pertama kali untuk menghindari kemungkinan adanya variabel perancu akibat infeksi sebelumnya.<sup>2</sup> Pada penelitian ini didapatkan insidens komplikasi infeksi berat pada demam neutropenia yang terjadi pertama kali selama pemberian kemoterapi sebesar 30%. Hal tersebut sesuai dengan insidens komplikasi infeksi berat pada demam neutropenia yang berkisar antara 20% hingga 55%.<sup>1,13</sup>

Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa skoring demam neutropenia Rondinelli adalah instrumen yang cukup baik untuk mendeteksi komplikasi infeksi berat pada episode demam neutropenia yang pertama kali selama pemberian kemoterapi fase induksi pasien LLA-L1. Spesifisitas yang tinggi menyebabkan subjek

dengan risiko tinggi menurut skoring Rondinelli sangat mungkin mengalami komplikasi infeksi berat, dan nilai duga negatif yang tinggi menunjukkan bahwa skala ini baik digunakan untuk mendiagnosis komplikasi infeksi berat pada pasien dengan demam neutropenia selama pemberian kemoterapi.

Skoring ini juga memiliki nilai rasio kemungkinan positif yang tinggi dengan kemungkinan subjek dengan risiko tinggi memberikan hasil skor yang positif 6,94 kali lipat apabila dibandingkan dengan subjek dengan risiko rendah. Peneliti kemudian mencoba memasukkan skor ke dalam kurva ROC dan ditemukan area di bawah kurva adalah 0,759 yang menunjukkan bahwa skoring Rondinelli adalah instrumen yang cukup baik untuk mendeteksi komplikasi infeksi berat.

Penelitian kami mempunyai keterbatasan karena pengumpulan data bersifat retrospektif yang hanya mengandalkan data dari rekam medis yang mungkin tidak memberikan informasi pemeriksaan fisis maupun laboratoris secara lengkap. Uji diagnostik skoring Rondinelli untuk mendeteksi adanya komplikasi infeksi berat pada pasien keganasan yang mengalami demam neutropenia selama pemberian kemoterapi idealnya dilakukan dengan penelitian secara prospektif.

## Kesimpulan

Skoring demam neutropenia Rondinelli adalah instrumen yang cukup baik untuk mendeteksi komplikasi infeksi berat pada episode demam neutropenia yang pertama kali selama pemberian kemoterapi fase induksi pasien LLA-L1.

## Daftar pustaka

1. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aeby C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Ped Oncol* 2003;41:436-43.
2. Rondinelli PI, Riberio KC, Camargo B, Prober CG. A proposed score for predicting severe infection complication in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:665-70.
3. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV dkk. Antimicrobial therapy of explained fever in neutropenic patient. *Ann Hematol* 2003;82:105-17.

4. Nijhuis AV, Daenen SM, Vellenga E, Graft VD, Gietema JA, Groen HJ, dkk. Fever and neutropenia in cancer patients: the diagnostic role of cytokines in risk assessment strategies. *Oncol* 2002;44: 163-74.
5. Mendes AV, Sapolnik R, Mendonca N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr* 2007;83:54-63.
6. Viscoli C, Castagnola E, Cannigia M, De Sio L, Gravaventa A, Giaachino M dkk. Italian guideline for the management of the infectious complications in pediatric oncology: empirical antimicrobial therapy of febrile neutropenia. *Oncol* 1998;55:489-500.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, dkk. Guideline of the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Inf Dis* 2002;34:730-51.
8. Mahmud S, Gaffor T, Badsha S, Gul MS. Bacterial infections in pediatric patients with chemotherapy induced neutropenia. *J Pak Med Assoc* 2004;54:237-42.
9. Saeidpour M, Hamedy AK, Hanachi P. Pattern of bacterial and fungal infections in neutropenic pediatric patient. *Iran J Med Sci* 2008; 33: 202-8.
10. Windiastuti E. Antibiotika pada demam neutropenia. Dalam: Tumbelaka AR, Trihono PP, Kurniati N, Widodo DP, penyunting. *Penanganan demam pada anak secara profesional*. Edisi ke-1. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM; 2005. h.42-9.
11. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med* 2005; 51:42-8.
12. Billote KP, Mendoza MT, Baylon HG. Infection in febrile neutropenia and possible prognostic factors associated with mortality. *Phil J Microbiol Infect Dis* 1997;26:55-9.
13. Alexander SW, Walsh TJ, Preifeld AG, Pizzo PA. Infectious complications in pediatric cancer patients. Dalam: Pizzo PA, Poplak DG, penyunting. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 2001.h.239-93.
14. Crokaert. Febrile neutropenia in children. *Int J Antimicrobial agents* 2000;16:173-76.
15. Sudewi NP, Tumbelaka AR, Windiastuty E. Kejadian demam neutropenia pada keganasan. *Sari pediatri* 2007;2:68-72.
16. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Ped Oncol* 2002;39:77-85.
17. Santoloya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofre J, Enriquez N, O’Ryan M dkk. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-21.
18. Afzal S, Ethier MC, Dupuis LL, Tang L, Punnett AS, Richardson SE, dkk. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1064-8.
19. Meir HM, Balawi IA, Meer HM, Nayel H, Mobarak M. Fever and granulocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia under induction therapy. *Saudi Med J* 2001;22:423-7.
20. Jain V, Dubey AP, Gupta SK. Nutritional parameters in children with malignancy. *Indian Ped* 2003;40:976-84.
21. Sulviani R, Idjradinata P, Raspati H. The risk factors for febrile neutropenia during chemotherapy in children with malignancy. *Paediatr Indones* 2007;47:83-7.
22. Quinn TC, Buchanan GR. Hematopoiesis and hematologic diseases. Dalam: Millan M, Julia A, Feigin, Ralph D, Angelis D, Catherin, penyunting. *Oski’ pediatrics*, Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2006.h.441-450.